



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Trabalho Final

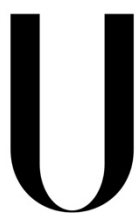
Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tumores da Cavidade Oral e Orofaringe: Abordagens Terapêuticas Atuais e Futuras

Francisco Martinho Teixeira

ABRIL'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

Trabalho Final

Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tumores da Cavidade Oral e Orofaringe: Abordagens Terapêuticas Atuais e Futuras

Francisco Martinho Teixeira

Orientado por:

Professor Doutor Carlos Zagalo

ABRIL'2017

Abstract

Os tumores da cavidade oral e orofaringe integram o conjunto de neoplasias comumente apelidado de tumores de cabeça e pescoço, apresentando atualmente morbimortalidade importante e estando intimamente relacionados com fatores ambientais como o consumo abusivo de álcool, tabaco e exposição ao HPV. O tipo histológico mais prevalente e sobre o qual têm incidido os progressos terapêuticos é o carcinoma pavimento-celular. As opções terapêuticas atualmente disponíveis produzem um conjunto de efeitos adversos considerável - disfagia, disfonia, xerostomia e trismo – que complexificam a abordagem destes doentes e motivam a procura de soluções menos invasivas, mais dirigidas e mais eficazes. Na esfera das estratégias cirúrgicas minimamente invasivas, a cirurgia robótica trans-oral (TORS) apresenta uma redução significativa da mobilidade peri-operatória sem prejuízo dos *outcomes* oncológicos obtidos convencionalmente. No que à terapêutica biológica/molecular diz respeito, o *targetting* de recetores de superfície celular como o EGFR, o VEGFR e proteínas com atividade tirosina-cinase apresenta potencial terapêutico comprovado e impacto positivo na sobrevida dos doentes. A fração dos indivíduos com tumores HPV-positivos suscitaram igualmente o interesse pela aplicação de vacinas profiláticas e terapêuticas no contexto deste subtipo tumoral, bem como em programas de *de-escalation* menos agressivos. Novos alvos terapêuticos estão atualmente em estudo, encompassando a descoberta de adicionais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelas neoplasias em questão. A temática carece de estudos de coorte com amostra considerável e meta-análises; esforços deverão ser igualmente encetados no sentido de analisar a real eficácia terapêutica das novas abordagens moleculares aos doentes da cavidade oral e orofaringe. A sua prevenção primária e a adoção de medidas na área de Saúde Pública que promovam a evicção dos fatores ambientais etiológicos, bem como o diagnóstico precoce das lesões, deverão acompanhar a evolução do conhecimento científico e abordagem ao doente.

Oral cavity and oropharyngeal tumors fall under the commonly denominated head & neck tumors and are currently responsible for significant morbidity-mortality rates, having also been associated with numerous environmental triggers like the abusive consumption of alcohol, tobacco and HPV exposure. The squamous cell carcinoma is the most prevalent histological subtype and on which major scientific research has focused.

The available treatment options lead to an important number of adverse effects - dysphagia, dysphonia, voice production deficits and trismus - that complexify the standard patient approach and resulted in the search for less invasive, more targeted and efficient solutions. Trans-oral robotic surgery (TORS) stands out within the minimally invasive surgical procedures due to an effective reduction of peri-operative morbidity without affecting oncological outcomes. In terms of biological/molecular weapons, the targeting of cell-surface receptors such as EGFR, VEGFR and tyrosine-kinase proteins has demonstrated potential therapeutic efficacy and a positive impact on patients' overall survival. Because of the relevant incidence of HPV-positive tumors, there is growing interest in the adoption of prophylactic and therapeutic vaccines within the context, as well as less aggressive de-escalation programs. In line with the multiple new disease mechanisms found, new targets are currently under investigation as well. For now, the proposed topic is lacking big cohort studies and meta-analysis; there is also the need of additional effort put into analyzing the new molecular approaches' real efficacy. It is crucial that primary prevention and the implementation of Public Health strategies focusing on the promotion of an early diagnosis and environmental triggers' eviction can ultimately encompass the scientific research and patients' approach.

Palavras-chave: tumores da cavidade oral e orofaringe, carcinoma pavimento-celular, cirurgia robótica trans-oral (TORS), EGFR, cetuximab, VEGFR, bevacizumab, inibidores da tirosina-cinase, erlotinib, gefitinib, tumores HPV-positivos, vacinação profilática e terapêutica.

Keywords: oral cavity and oropharyngeal tumors, squamous cell carcinoma, trans-oral robotic surgery (TORS), EGFR, cetuximab, VEGFR, bevacizumab, tyrosine-kinase inhibitors, erlotinib, gefitinib, HPV-positive tumors, prophylactic and therapeutic vaccination.

Índice

Introdução	6
Pertinência do Tema	8
Avaliação e Terapêutica convencionais: a atualidade	9
Cirurgia Minimamente Invasiva	11
Terapêuticas biológica e molecular	13
Abordagens terapêuticas futuras	18
Limitações.....	20
Conclusão.....	20
Agradecimentos	21
Referências.....	22

Introdução

Os tumores orais, que compreendem os tumores malignos da cavidade oral e orofaringe num todo, são o sexto tipo de neoplasia mais comum em todo o Mundo e possuem uma elevada heterogeneidade na sua distribuição geográfica global, sendo mais prevalentes em países ditos em desenvolvimento como a Índia, Paquistão, Sri Lanka ou outros da Ásia do Sul¹ (Figura 1). À data, são também considerados uma importante classe de neoplasias nos Estados Unidos da América (doravante EUA), tendo sido contabilizados 48.330 novos casos em 2016 (sexo masculino - 34.789; sexo feminino - 13.550) e 9.570 mortes (sexo masculino - 6.910; sexo feminino - 2.660). Estes são mais frequentes no homem jovem, sendo considerados o oitavo tipo de cancro mais comum no sexo masculino para o mesmo país². No que concerne a epidemiologia europeia, o grupo é considerado o sétimo tipo mais prevalente e a incidência tem aumentado particularmente durante as últimas décadas; os países mais afetados são a França, Eslováquia, Eslovénia e Hungria. Portugal coloca-se em numa posição intermédia face aos restantes países da Europa. Acredita-se que a razão pela qual o sexo masculino é o mais afetado se deva à sua maior exposição aos fatores ambientais que ditam o desenvolvimento deste tipo de tumores e aos comportamentos de abuso associados^{1,3}.

Entre os vários tipos histológicos através dos quais os tumores da cavidade oral e orofaringe são classificados, o carcinoma pavimento-celular do tecido epitelial – *head and neck squamous cell carcinoma* (HNSCC) - destas estruturas é o mais comum e perfaz aproximadamente 85% dos casos documentados⁴, sendo por isso a principal área de estudo para a qual são encetados esforços com vista ao desenvolvimento de terapêuticas eficazes. Importa mencionar ainda o adenocarcinoma, sarcoma e melanoma que, face à sua incidência menor e particularidades únicas, não são objeto de revisão nas linhas seguintes. Parece existir uma interligação entre a prevalência dos tumores de cabeça e pescoço e o facto de se pertencer a um estrato socioeconómico mais baixo, o que pode ser explicado por consumo abusivo de alguns dos fatores etiológicos referidos de seguida⁵ (Gráfico 1). O prognóstico destas neoplasias depende intimamente do estadiamento e do grupo de risco atribuíveis também, realçando-se o frequente atraso no diagnóstico que as caracteriza e que se provou estar igualmente correlacionado com a dimensão socioeconómica do indivíduo afetado⁶ – de facto, menos de um terço dos casos documentados nos EUA são diagnosticados em estadio correspondente a doença local (e,

por isso, com melhor prognóstico)². Adicionalmente, e embora os tumores da cavidade oral e da orofaringe sejam pouco dissecáveis em matérias de epidemiologia, os primeiros são diagnosticados frequentemente mais cedo que os segundos¹. De acordo com as *guidelines* vigentes revistas em 2017 da *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN) dos EUA, o estadiamento dos tumores da cavidade oral e orofaringe segue o sistema TMN (dimensões do tumor, envolvimento linfático e metastização).

Torna-se vital referir que os fatores ambientais se revestem de particular importância no desenvolvimento dos carcinomas pavimento-celulares desta região: o consumo de tabaco e/ou álcool e a exposição ao Vírus do Papiloma Humano (doravante HPV) estão fortemente associados com o seu aparecimento, devendo ser igualmente citado o consumo de *Piper betle* (pimenteira *betéle*) de mascar como causa importante nos países Asiáticos anteriormente mencionados⁷. É importante ressaltar que, relativamente aos tumores associados ao HPV, os indivíduos são normalmente mais jovens e menos expostos ao consumo abusivo de álcool e tabaco; a incidência parece também ser independente do estrato socioeconómico. As sobrevidas geral e livre de doença são maiores comparativamente a tumores HPV-negativos que, por sua vez, são normalmente caracterizados por uma sobrevida baixa^{8,9}. De acordo com os dados apurados pela *American Cancer Association*® (ACA), a taxa de sobrevida média aos cinco e dez anos para os tumores da cavidade oral e orofaringe é de 63% e 52%, respetivamente².

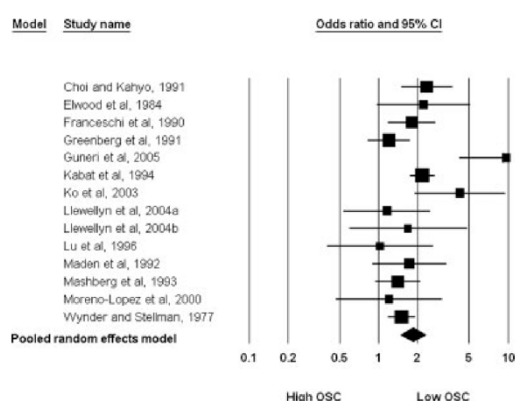


Gráfico 1 - Relação entre os estratos socioeconómicos mais baixos e a prevalência de neoplasias da cavidade oral e orofaringe. — in Conway DJ, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LMD. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2008;122(12):2811-2819. doi:10.1002/ijc.23430.

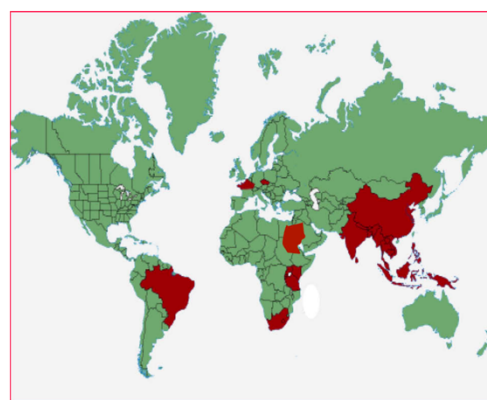


Figura 1 — Dispersão mundial das altas prevalências de tumores da cabeça e pescoço. — in Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009; 45 (4-5) : 309-316. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.

Pertinência do Tema

Como citado anteriormente, os tumores da cavidade oral e orofaringe pertencem atualmente aos dez tipos de neoplasia maligna com maior incidência no Mundo e salienta-se a previsão de um aumento da mesma, fruto da exposição a fatores ambientais e da importância dos mesmos no seu desenvolvimento¹. É um facto que as terapêuticas convencionais que à data se encontram disseminadas na prática clínica – cirurgia, quimioterapia e radioterapia – ainda estão longe de proporcionar resultados satisfatórios: 1) as propriedades anátomo-histológicas da cavidade oral e orofaringe facilitam a rápida metastização devido à inexistência de barreiras anatómicas robustas e à riqueza do aparelho de drenagem linfática da região – o que facilita a disseminação contra-lateral/à distância e implica, muitas vezes, uma abordagem cirúrgica agressiva¹⁰; 2) os casos documentados são geralmente diagnosticados em fase de crescimento tumoral avançado, o que impossibilita a adoção de procedimentos conservadores¹; 3) a versatilidade fisiológica das estruturas em questão – fonação, mastigação e deglutição - é amplamente afetada pelas terapêuticas frisadas, o que resulta invariavelmente numa percentagem importante de co-morbilidades iatrogénicas nos indivíduos intervencionados¹¹. De facto, a deglutição é a função primariamente afetada nos últimos. Disfagia, disfonia, xerostomia e trismo são dos efeitos adversos da terapêutica com radioterapia, quimioterapia e cirurgia mais comumente descritos e implicam, frequentemente, a necessidade de recorrer a métodos como a gastrostomia percutânea^{12,13}. Pelas razões apresentadas, a adesão à terapêutica é também comprometida⁴. Acrescendo a necessidade e tendência naturais para a adoção de alternativas terapêuticas dirigidas e com os mínimos efeitos sistémicos possíveis, a investigação de soluções mais eficazes baseadas no conhecimento celular e a adoção de procedimentos cirúrgicos menos agressivos e mutilantes revelam-se mandatórias. Pretende-se, com a seguinte revisão temática, apresentar uma síntese e visão transversais sobre essas mesmas soluções, com destaque para a cirurgia minimamente invasiva deste tipo de tumores e as novas terapêuticas moleculares disponíveis.

Avaliação e Terapêutica convencionais: a atualidade

Após a deteção clínica e/ou imagiológica de uma lesão neoplásica da área em questão, e de acordo com as *guidelines* vigentes revistas em 2017 da *National Comprehensive Cancer Network®* (HCCN), torna-se premente proceder à realização das seguintes etapas:

1. História da doença atual, com particular destaque para a quantificação de hábitos alcoólicos/tabágicos e avaliação da possibilidade de contacto e/ou exposição a HPV;
2. Exame físico completo da cabeça e pescoço, com recurso à avaliação endoscópica se necessário;
3. Biópsia da lesão neoplásica;
4. Radiografia de tórax, Tomografia Computorizada (doravante TC) e/ou Ressonância Magnética (doravante RM) da área afetada. A colaboração com a área da Radiologia e o investimento em novos métodos complementares de diagnóstico tornou-se crucial no domínio da Oncologia, e os tumores em análise não são exceção. Não só a Radiologia é vital para um bom diagnóstico, como também para um *follow-up* cuidado e eficaz com alta sensibilidade para detetar recidiva ou ineficácia da terapêutica. Embora a escolha entre TC e RM varie consoante as fontes bibliográficas, ambas são utilizadas como primeira linha diagnóstica com vista à clara visualização de áreas pouco acessíveis à endoscopia, bem como a delineação precisa das áreas tumorais. Estas características são também relevantes na aquisição de imagem pós-terapêutica uma vez que permitem, por método comparativo, documentar a evolução da massa tumoral. Atente-se na ultrassonografia que, embora apresente menos resolução e seja operador-dependente, é essencial para a deteção de nódulos da cavidade oral e orofaringe com características de malignidade e serve como meio auxiliar para a realização de biópsias guiadas¹⁴;
5. Considerar a realização de PET-*scan* com 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glicose (doravante 18-FGD) para doença em estadios III/IV. Durante a última década, a Tomografia por Emissão de Positrões (doravante PET-*scan*) com 18F-2-fluoro-2-deoxi-D-glicose (ou 18-FGD) tem ganho particular

destaque na detecção e seguimento de indivíduos com carcinoma pavimento-celular da cabeça e/ou pescoço. Sob a premissa de que, como análogo da glicose que é, o 18-FDG é captado pelas células malignas com metabolismo glicose-dependente aumentado e emite fótons passíveis de captação, a PET-*scan* é o método de excelência para detecção de atividade metabólica anormal e complemento da CT e RM como primeira linha nos tumores da cavidade oral e orofaringe¹⁵;

6. Avaliação dentária cuidada;
7. Aconselhamento nutricional e terapia da fala/deglutição de acordo com a clínica do indivíduo e iatrogenia;
8. Teste HPV recomendado - a expressão da proteína p16 correlaciona-se fortemente com a presença de HPV e o teste de rastreio encontra-se disseminado à data. A hibridização *in situ* ou o recurso ao estudo pela *Polymerase Chain Reaction* (PCR) também podem ser utilizados. Embora anteriormente documentado que o diagnóstico de doença oncológica associada ao HPV não altera os procedimentos terapêuticos subsequentes, os tumores associados ao vírus têm melhor prognóstico e sobrevida^{8,9} – dado importante para o indivíduo - e podem beneficiar de novas estratégias terapêuticas como adiante citado;
9. Referência a consulta multidisciplinar, se indicado.

O paradigma da terapêutica convencional dos tumores da cavidade oral e orofaringe tem sido invertido durante as duas últimas décadas. Embora com *outcomes* oncológicos sobreponíveis - sobrevivência até cinco anos pós-intervenção de 47% para a abordagem cirúrgica e 43% para a radioterapia primária -, a evidência de que a primeira apresenta uma taxa de complicações de 23% face aos 6% da radioterapia resultou na preferência da segunda¹⁶. Por isso, à data, a terapêutica convencional para este tipo de tumores, segundo as *guidelines* vigentes revistas em 2017 da *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN), baseia-se na abordagem cirúrgica com ou sem radioterapia e/ou quimioterapia concomitantes – sendo os agentes mais comumente utilizados combinações de cisplatina ou carboplatina com 5-fluoruracilo (5-FU) - e ainda em programas de radioterapia definitiva.

É de referir ainda que a integração da Radioterapia de Intensidade Modulada (*Intensity-Modulated Radiotherapy* - IMRT) em esquemas terapêuticos incluindo a cirurgia e/ou quimioterapia é cada vez mais comum e decorreu da necessidade de minimizar as suas co-morbilidades locais e sistêmicas – dos quais a xerostomia e disfagia consequentes do envolvimento dos músculos constritores da faringe são exemplo – sem, no entanto, perder a eficácia e capacidade de resposta do tratamento¹⁷. Tal traduz-se, deste modo, por uma terapêutica mais dirigida e menos tóxica. Como o próprio nome indica, a IMRT surge da capacidade de distribuir doses não uniformes de radioterapia na superfície pretendida com recurso a algoritmos digitais. Quando comparada à radioterapia tridimensional convencional em matérias de efeitos adversos, está demonstrado que a primeira apresenta menor toxicidade e incidência de efeitos adversos secundários como a disfagia, dependência de gastrostomia e mucosite¹⁸.

Cirurgia Minimamente Invasiva

Transversalmente às demais áreas cirúrgicas, têm sido movidos esforços no sentido de possibilitar uma recuperação mais rápida e eficaz do doente, minimizando também as sequelas estéticas e funcionais tão características dos tumores da cavidade oral e orofaringe. Inevitavelmente, a disfagia, disfonia, xerostomia e trismo continuam a ser quatro das principais consequências da adoção de estratégias cirúrgicas convencionais. O desenvolvimento de novas técnicas segue o propósito da cirurgia minimamente invasiva: reduzir a morbilidade e complicações do procedimento sem sacrificar os *outcomes* oncológicos¹¹. Concomitantemente com o progressivo abandono da abordagem transmandibular aberta¹⁹, a prática da **microcirurgia trans-oral a laser** (TLM) e principalmente a **cirurgia robótica trans-oral** (TORS) tem ganho a devida relevância²⁰.

Tendo sido pela primeira vez descrita em 1972, a **microcirurgia trans-oral a laser** (TLM) é uma técnica cirúrgica que recorre à laringoscopia como meio para aceder à região invadida por tecido tumoral e *laser* de dióxido de carbono como instrumento de operação, a par de outros microcirúrgicos. A sua utilização não é consensual no que concerne a segurança da resseção do tumor a *laser* e cumprimento dos princípios cirúrgicos de Halstead. Como tal, a sua prática não terá sido amplamente disseminada e a sua eficácia carece de estudos retrospectivos multicêntricos e meta-análises^{11,20}.

A **cirurgia robótica trans-oral (TORS)** foi desenvolvida na Universidade da Pensilvânia em 2004 e primeiramente utilizada no ano seguinte, tendo o *da Vinci Surgical System*® sido aprovado em 2009 como instrumento de referência para a sua prática²¹. Atualmente, a TORS é preferencialmente aplicada na abordagem da orofaringe face à cavidade oral, nomeadamente base da língua e amígdalas. As principais vantagens da presente abordagem são a diminuição do tempo de operação, bem como o tempo de hospitalização requerido face à prática cirúrgica convencional trans-mandibular e trans-cervical²⁰. Em comparação com a técnica descrita anteriormente, a utilização de um endoscópio permite maior visibilidade com recurso a um campo amplo e tridimensional de atuação, embora a ausência de *feedback* tátil possa constituir um obstáculo¹¹. Em adição, o *bypass* à faringotomia e mandibulotomia permite manter a musculatura faringo-laríngea intacta e, conseqüentemente, a sua função – condição essencial à deglutição. A taxa de dependência de sonda de alimentação e gastrostomia, bem como a traqueostomia, é igualmente menor na TORS do que com a utilização de radioterapia, como comprovado nas revisões conduzidas por Almeida *et al.* e Hutcheson *et al.* (Figura 2), o que suporta a maior rapidez de recuperação funcional na abordagem robótica²². Não obstante, a TORS encontra como principal dificuldade a visibilidade reduzida da região durante o procedimento inerente a qualquer prática minimamente invasiva, complicada pela largura, manuseamento dos utensílios - dos quais o endoscópio é exemplo – e experiência técnica pouco disseminada. Estas são algumas das principais razões pela qual a sua expansão mundial está limitada, além dos custos financeiros inerentes. Adicionalmente, algumas contra-indicações funcionais e morfológicas para a sua realização como a metastização à distância ou a necessidade de ressecção de mais de 50% da musculatura da base da língua e/ou arco faríngeo posterior foram já documentadas.²¹

É interessante constatar que, ao contrário do que seria expetável, a cirurgia robótica apresenta relação custo-efetiva muito elevada face às abordagens convencionais. Não obstante o investimento financeiro essencial necessário à aquisição do material e os seus custos de manutenção, uma análise e comparação exaustivas dos gastos em TORS e radioterapia primária como terapêutica do carcinoma pavimento-celular da orofaringe não avançado – tendo em consideração terapêutica adjuvante, complicações e taxas de recorrência - demonstraram que a primeira era mais barata em função de um aumento de 0,25 QALYs. Em comparação, a TORS tornar-se-ia mais dispendiosa na eventualidade de serem necessários esquemas de radioterapia concomitantes²³.

Em suma, a cirurgia robótica trans-oral parece apresentar os mesmos *outcomes* oncológicos que esquemas de radioterapia, destacando-se pela diminuição da morbidade pós-intervenção. Dever-se-á, no entanto, refletir sobre a possível existência de viés no que concerne a comparação destes resultados, como defendido por alguns autores. Em primeiro lugar, a maioria da bibliografia não preconiza a realização de quimioterapia e/ou radioterapia adjuvantes aquando da seleção dos casos submetidos a TORS. Em adição, os pacientes que beneficiam da TORS passam por um processo de seleção criterioso, reduzindo a heterogeneidade da amostra quando comparada à dos esquemas de radioterapia e quimioterapia¹¹. Assim, embora os resultados preliminares sejam bastante favoráveis, os dados apresentam limitações, às quais acresce a inexistência de uma análise sistemática funcional e pelo curto tempo de *follow-up* desde a implementação da TORS. Com base nessas premissas, decorrem atualmente vários estudos no sentido de dissipar as dúvidas associadas: “*Early-stage Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx: Radiotherapy versus Trans-oral Robotic Surgery*” (ORATOR) é um estudo randomizado controlado de Fase II que compara radioterapia e cirurgia robótica trans-oral primárias para carcinomas pavimento-celulares da cavidade oral e orofaringe (T1-2, N0-2), com término em junho de 2021; “*European Organization for Research and Treatment of Cancer 1420*” (EORTC 1420-HNCG-ROG) é um estudo randomizado de Fase III que compara as mesmas dimensões em carcinomas pavimento-celulares da orofaringe e base da língua, tendo tido início em 2016²⁴. Torna-se, por isso, necessário um estudo continuado e a longo-prazo dos resultados funcionais da cirurgia robótica.

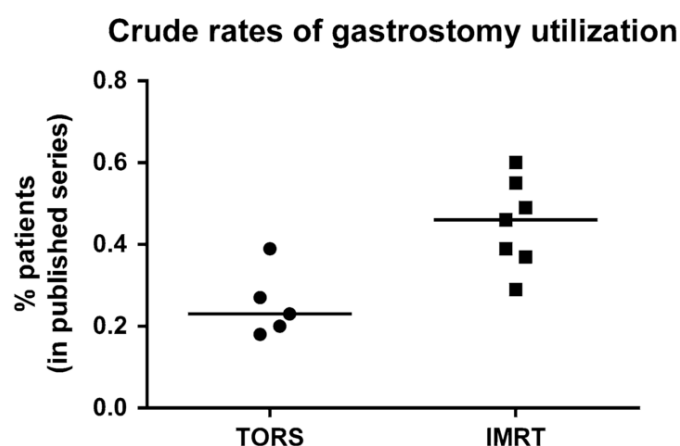


Gráfico 2 – Comparação entre utilização de gastrostomia secundária à TORS e secundária a esquemas de radioterapia de intensidade modulada. – in Hutcheson KA, Holsinger FC, Kupferman ME, Lewin JS. *Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2015;272(2):463-471. doi:10.1007/s00405-014-2985-7.*

Terapêuticas biológica e molecular

Em compasso com as premissas que motivaram o desenvolvimento de novos procedimentos radioterapêuticos e cirúrgicos, com particular destaque para a toxicidade da quimioterapia sistêmica, uma dimensão significativa das estratégias em estudo concentra-se nos conhecimentos da Oncobiologia e progressão molecular dos diferentes tipos de neoplasia da cabeça e pescoço, com vista a desenvolver fármacos seletivos para determinados processos intracelulares envolvidos na carcinogénese dos tumores da cavidade oral e orofaringe (Figura 2). Exemplos de novos alvos moleculares são o EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*), a tirosina-cinase (TKI) associada ao EGFR e o VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*). Contudo, e não obstante o facto de alguns fármacos terem já sido implementados com *outcome* oncológico comprovado *in vitro*, ainda são encontrados bastantes desafios no que concerne a seleção dos indivíduos elegíveis a terapêutica e o conhecimento sobre as variações individuais que beneficiam ou prejudicam os presentes tratamentos²⁵.

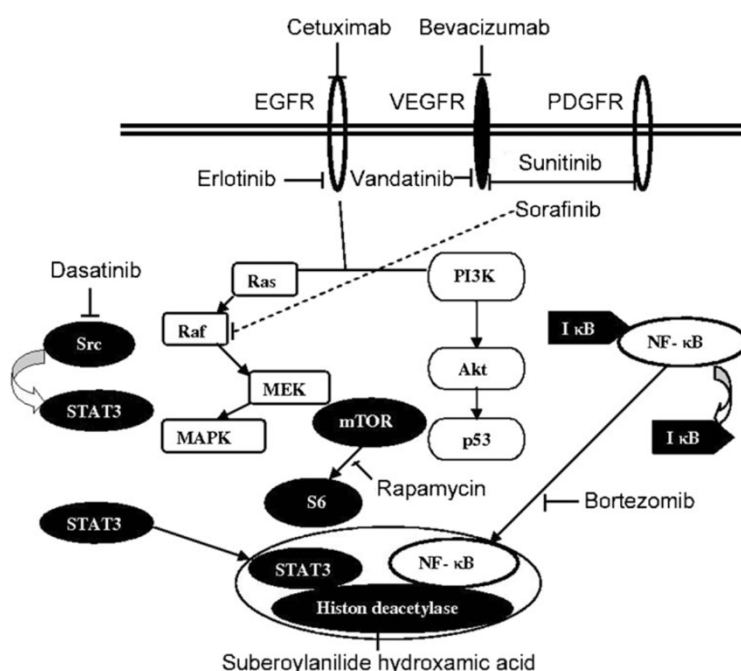


Figura 2 – Esquema dos vários alvos terapêuticos moleculares dos tumores de cabeça e pescoço. – in Kundu SK, Nestor M. *Targeted therapy in head and neck cancer*. *Tumor Biol.* 2012;33(3):707-721. doi:10.1007/s13277-012-0350-2.

EGFR (*Endothelial Growth Factor Receptor*)

Como documentado durante o séc. XX, e a par da restante via área e via digestiva superiores, o epitélio pavimento-celular da cavidade oral e orofaringe sofre uma importante regulação pelo *Transforming Growth Factor Beta* - TGF- β - e seu recetor de superfície trans-membranar EGFR, pelo que é frequente encontrar essa via sobre-regulada, por ações parácrina e autócrina, nas lesões neoplásicas da região. Quando constitutivamente ativa, a glicoproteína EGFR ativa vias celulares complexas que culminam na proliferação, angiogénese, migração, resistência à apoptose e radio-resistência das células às quais pertence²⁶. Fruto da vantagem tumoral que confere, não é surpreendente que a sua expressão possa ser encontrada entre 80 e 90% dos tumores da cavidade oral e orofaringe documentados⁴. A presente base molecular encontra-se fortemente associada com o consumo abusivo de álcool e tabaco. A mutação mais comumente observada nestes tumores, apelidada de EGFRvIII, é a deleção do domínio extracelular, que torna a glicoproteína independente do ligando e constitutivamente ativa. Tomando em consideração a sua elevada expressão e a inexistência de um papel fisiológico crítico em indivíduos saudáveis, justifica-se assim o desenvolvimento de armas terapêuticas que inibam a dimerização, internalização e auto-fosforilação do recetor²⁷. É de ressaltar que as mutações no EGFR estão, de acordo com uma revisão sistemática conduzida por Shen *et al.* em 2013, associadas a diminuição do tempo de sobrevida sendo o tempo de vida livre de doença, no entanto, independente das mesmas²⁸. Para atingir este objetivo, foram desenvolvidos anticorpos monoclonais com capacidade de ligação ao domínio extra-celular do EFGR e consequente inibição das vias nos quais está integrado. O advento desta abordagem é o **cetuximab**, anticorpo monoclonal aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA e *European Medicines Agency* (EMA) na Europa em 2006. Além da função primária referida, crê-se que o mesmo ainda tenha capacidade de impedir a importação nuclear de novos recetores EFGR e amplificar uma resposta imunitária adequada via *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity* (ADCC)⁴. De acordo com a mais recente revisão sistemática conduzida por Chan *et al.* – “*Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy*”, publicada em 2016 e disponível na *Cochrane Database of Systematic Reviews*, evidenciou-se uma redução da mortalidade de 18% nos indivíduos tratados com terapêuticas monoclonais dirigidas ao EFGR em adição às terapêuticas *standard*, assim como a eficácia da combinação entre cetuximab e radioterapia na

diminuição de recidiva loco-regional em 32%. Apesar disso, a sua adição a terapêuticas *standard* também se correlacionou com um aumento de toxicidade e *rash* cutâneos⁷.

Contudo, o aparecimento de mutações que conferem resistências ao cetuximab justificam a procura e pesquisa de outras armas terapêuticas dentro dos anticorpos monoclonais dirigidos ao mesmo recetor – caso do **panitumumab**, **nimotuzumab** e **zalitumumab**, ainda em estudo⁴.

VEGFR (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*)

O ligando do VEGFR, conhecido por *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), é uma molécula secretada pelo endotélio que apresenta funções de relevo na atividade pró-angiogénica, permeabilidade vascular e ativação do sistema imunitário pelo recrutamento de polimorfonucleares. Tal como o EGFR, o VEGFR pertence à família das tirosina-cinases e é responsável pela transdução de sinal intracelular que culmina nos resultados anteriormente descritos²⁹. Em 1993, Kim *et al.* demonstrou pela primeira vez a utilidade da inibição da sua ativação na supressão tumoral. Esta aplica-se igualmente aos carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço, uma vez que a sobre-expressão do VEGFR neste tipo de neoplasias está bem documentada e associa-se a um pior prognóstico⁴. De facto, até 90% dos tumores de cabeça e pescoço secretam VEGF e/ou expressam os respetivos recetores, e vários estudos suportam as suas implicações prognósticas negativas³⁰. O **bevacizumab** - anticorpo monoclonal aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a terapêutica dos cancros do pulmão e cólon metastáticos, inibe a ligação do ligando do recetor e facilita a penetração de outros agentes no tumor pela diminuição da pressão e permeabilidade vasculares. À data, estudos estão a ser conduzidos no sentido de avaliar a sua administração conjunta com outros agentes quimioterápicos, prevendo-se *outcomes* oncológicos positivos e com significância estatística⁴.

Atividade tirosina-cinase associada ao EGFR

Tendo o EGFR atividade de tirosina-cinase e pertencendo a essa família de recetores, a classe de fármacos conhecidos como inibidores da tirosina-cinase despertaram desde cedo o interesse pela sua aplicação. A capacidade de análogos da adenosina-trifosfato (ADP) se ligarem ao domínio cinase do EGFR e inibirem a

transdução de sinal distal confere ao **Erlotinib** e **Gefitinib** o estatuto de terapêutica aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA, no domínio dos carcinomas pavimento-celulares⁴. Pese embora o facto de apresentarem resultados positivos no que concerne o domínio da cabeça e pescoço – melhoria ligeira do tempo de sobrevida e tempo de vida livre de doença – experimentalmente, são necessários mais estudos para demonstrar o seu potencial terapêutico³¹. Em contraste, de acordo com a revisão sistemática já referida anteriormente conduzida por Chan *et al.*, não foram encontradas evidências de que a adição de inibidores de tirosina-cinase à terapêutica *standard* tivesse impacto positivo na sobrevida global, período de vida livre de doença e controlo da recidiva loco-regional⁷.

Neoplasias HPV-positivas: vacina e esquemas terapêuticos alternativos

É importante referir ainda que uma importante porção da progressão molecular dos tumores da cavidade oral e orofaringe difere das até agora mencionadas, nomeadamente os que estão relacionados ao HPV. Os mecanismos subjacentes foram primeiramente descritos com a patologia ginecológica cervical oncológica e baseiam-se na integração do vírus de DNA pelo hospedeiro com consequente redução da expressão do fator de transcrição E2F, que por sua vez reprime as proteínas oncogénicas virais E6 – responsável pela degradação do p53 – e E7 – responsável pela destabilização do pRb e proteínas relacionadas³². Consequentemente, a vacinação profilática e terapêutica nestes casos tem vindo a revelar-se um campo promissor e alvo de investigação, tendo como alvo particular o HPV tipo 16 - mais comunmente associado com lesões da região nos EUA, Europa e Japão⁹. A vacinação terapêutica tem por objetivo permitir uma resposta imunitária T robusta que permita ao portador eliminar o HPV sem lesão e sintomas associados. Entre vários modelos, vetores e vias de administração testados, destacam-se as vacinas de DNA, cujos principais alvos são as proteínas E6 e E7 encontradas exclusivamente nas células e tecidos afetados do hospedeiro. A vacina **pNGVL4a-CRT** eletro-permeável consiste em um plasmídeo de DNA codificador da calreticulina (CRT) dirigido à proteína E7 e o seu estudo foi iniciado recentemente na Universidade de John Hopkins em indivíduos com tumores orais HPV-positivos. Por outro lado, a vacinação profilática pode, em teoria, prevenir as neoplasias associadas pela indução de uma resposta imunitária adequada e amplificação da ação do vírus. Para tal, as proteínas estruturais da cápside do HPV representam os epítomos mais comuns para a produção de

partículas vírus-like (VLPs) que, pela sobre-expressão da proteína L1, possuem a capacidade de mimetizarem viriões sem, no entanto, provocar infecção²⁷. Duas vacinas estão atualmente aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos EUA: **Gardasil®** quadrivalente (serotipos 6, 11, 16 e 18) e **Cervarix®** bivalente (serotipos 16 e 18). Sendo o HPV tipo 16 o mais prevalente no domínio dos tumores da cavidade oral e orofaringe, é expectável que esta abordagem seja eficaz na prevenção da infecção persistente³³. Contudo, torna-se premente delinear o tempo exato de imunização que ambas conferem, bem como o seu impacto na incidência das neoplasias da região da cabeça e pescoço e a definição orofaríngea de lesão pré-cancerosa sobre a qual as vacinas poderão ser mais eficazes – a par daquilo que acontece no foro ginecológico²⁷.

Em conjunto com o modelo de infecção e fisiopatologia subjacentes únicos, os tumores HPV-positivos apresentam prognóstico distinto e permitem a utilização de esquemas de radioquimioterapia com características menos agressivas. De facto, os primeiros são mais responsivos à terapêutica e conferem maior sobrevida; de acordo com a primeira meta-análise comparativa, conduzida por O'Rorke *et al* em 2012, os estudos incluídos demonstraram uma redução em 72% da mortalidade específica, 52% da mortalidade global, uma progressão significativamente menor de 52% e uma redução em 63% da recidiva dos tumores da cavidade oral e orofaringe face às neoplasias HPV-negativas³⁴. A *desintensificação* – adaptado de *de-escalation* na língua inglesa - da terapêutica com recurso à utilização de doses farmacológicas menos tóxicas e prolongadas é assim um conceito emergente.

Abordagens terapêuticas futuras

Para além das alternativas supracitadas, têm sido estudados novos alvos terapêuticos para os tumores da cavidade oral e orofaringe, dos quais os inibidores do proteassoma são o primeiro exemplo. Os inibidores do proteassoma possuem ação anti-tumoral pela sobre-expressão da proteína NOXA e supressão da via de sinalização NF-kB, o que por sua vez resulta na inibição da tradução de genes anti-apoptóticos³⁵. O **bortezomib** é o paradigma deste grupo farmacológico e está disseminado atualmente no combate ao mieloma múltiplo e algumas variantes do linfoma, estudando-se igualmente a sua eficácia na doença oncológica de cabeça e pescoço e concomitância com o cetuximab nas neoplasias sólidas epiteliais³⁶.

De acordo com *Aissat et al.*, foi demonstrado que a via PI3K/AKT/mTOR está frequentemente ativada nos carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço⁴, daí que inibidores da proteína mTOR como a **rapamicina** tenham revelado resultados anti-proliferativos e apoptóticos favoráveis em incursões sequentes³⁷.

As histonas desacetilases, enzimas reguladoras das histonas que codificam vários grupos proteicos como o p53 e NF-kB, também se encontram aumentadas em carcinomas pavimento-celulares dos tumores em que a presente exposição incide. Um aumento da sua atividade impede a transcrição e tradução de elementos proteicos essenciais à apoptose celular. A utilização de **ácido hidroxâmico suberoilânilda**, inibidor das histonas desacetilases, revela-se eficaz na indução da apoptose tumoral pela produção de fatores como o p53 e mostrou resultados promissores no aumento da radiosensibilidade³⁸.

Já a ciclo-oxigenase 2 (COX-2) também está elevada nas massas tumorais de cabeça e pescoço, em cujas células foi documentado um aumento de transcrição do mRNA que codifica a enzima. O seu potencial de conversão dos pró-carcinogénios em carcinogénios parece assumir um papel decisivo no fenótipo do tumor, pelo que alguns estudos foram conduzidos no sentido de definir o seu papel terapêutico³⁹.

As *heat shock proteins* 27 e 90 (HSP27 e HSP90, respetivamente), pertencentes à família proteica responsável pela proteção da célula do *stress* oxidativo, podem encontrar-se igualmente sobre-expressas em vários carcinomas pavimento-celulares da região, protegendo as células tumorais da radioterapia e/ou quimioterapia; daí que a **tanespimicina** – inibidor da HSP90 – tenha revelado um efeito radio-sensibilizador e esteja atualmente em estudo⁴⁰.

Por último, demonstrou-se que a ativação da tirosina-cinase c-Met, codificada pelo proto-oncogene MET, favorece a invasão e metástase tumorais em carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço. A atividade da molécula **foretinib**, eficaz no antagonismo da do MET, foi observada num estudo de Fase II e demonstrou resultados favoráveis⁴¹.

Limitações

Durante a redação de presente revisão temática, foram identificadas limitações passíveis de destaque e que poderão condicionar a interpretação do produto final, nomeadamente 1) a variabilidade da extensão anatómica da expressão “*tumores da cavidade oral e orofaringe*”, tendo sido identificadas disparidades no que concerne a abrangência ou não das estruturas labiais e linguais nas definições utilizadas para o cálculo de dados estatísticos; 2) a relativa escassez de evidência científica por meio de meta-análises, revisões sistemáticas e coortes satisfatoriamente grandes, havendo uma clara predominância de estudos uni e multi-institucionais não refletores do contexto global do tema proposto; 3) a raridade de análises comparativas diretas entre abordagem cirúrgica e não cirúrgica/conservadora convencionais, entre terapêutica molecular e radioterapia/quimioterapia convencionais e entre cirurgia minimamente invasiva e terapêutica molecular na literatura.

Conclusão

Em consonância com as demais vertentes da Oncologia Médica, os tumores da cavidade oral e orofaringe podem ser considerados, atualmente, um problema *major* de Saúde Pública em razão da forte relação entre diagnóstico tardio e pior prognóstico, acrescendo o facto de se observar uma discrepância entre estratos socioeconómicos diferentes^{5,6}. Os primeiros passos na procura de armas moleculares e procedimentos cirúrgicos mais eficazes, dirigidos e livres dos efeitos adversos nefastos que se verificam na terapêutica corrente são promissores e têm mostrado um impacto positivo na sobrevida e qualidade de vida dos doentes, mas as limitações encontradas em ambas as áreas são transversais: resultados decepcionantes em virtude de doença avançada⁴². Face ao exposto, e procurando potenciar os *outcomes* oncológicos das abordagens terapêuticas citadas anteriormente – cirurgia minimamente invasiva e terapêutica biológica/molecular dirigida – o primeiro passo para o combate deste flagelo passa pela adoção de medidas de Saúde Pública que visem sensibilizar a população para a importância da evicção dos fatores ambientais em parte responsáveis pelas neoplasias em questão. Adicionalmente, a introdução de rastreios de Saúde Oral regulares nos cuidados de Saúde primários e a articulação interdisciplinar dos profissionais de Saúde das diferentes áreas – Medicina,

Medicina Dentária e Enfermagem – poderão ser uma mais-valia para a prevenção de lesões pré-neoplásicas e diagnóstico atempado de um possível tumor. Em último lugar, mas não menos importante, a implementação de políticas de Saúde de combate ao consumo de substâncias abusivo, cujo papel na carcinogénese dos tumores de cabeça e pescoço está fortemente documentado, revelar-se-á fundamental na reversão do paradigma atual.

Agradecimentos

Deixo o meu sincero agradecimento ao Professor Doutor Carlos Zagalo, orientador do presente trabalho de revisão, que se mostrou totalmente disponível para tutorar a sua construção através da proposta temática, recomendações bibliográficas, facilidade de comunicação e concílio das expectativas de ambos. Adicionalmente, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Óscar Dias, Regente da disciplina de Otorrinolaringologia e coordenador da mesma Clínica Universitária, pela sua prontidão e auxílio durante o processo de redação, submissão e defesa do Trabalho Final de Mestrado.

Referências

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):309-316. doi:10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. *Cancer Facts Fig 2016.* 2016:1-9. doi:10.1097/01.NNR.0000289503.22414.79.
3. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: Differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014;50(5):387-403. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.01.016.
4. Kundu SK, Nestor M. Targeted therapy in head and neck cancer. *Tumor Biol.* 2012;33(3):707-721. doi:10.1007/s13277-012-0350-2.
5. Conway DI, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LMD. Socioeconomic inequalities and oral cancer risk: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2008;122(12):2811-2819. doi:10.1002/ijc.23430.
6. Naghavi AO, Echevarria MI, Strom TJ, et al. Treatment delays, race, and outcomes in head and neck cancer. *Cancer Epidemiol.* 2016;45:18-25. doi:10.1016/j.canep.2016.09.005.
7. Chan Kk, Am G, Jc W, Furness S, Hv W, Wakeford H. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers : targeted therapy and immunotherapy (Review). 2015;(12). doi:10.1002/14651858.CD010341.pub2.www.cochranelibrary.com.
8. Hay A, Ganly I. Targeted Therapy in Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: The Implications of HPV for Therapy. *Rare cancers Ther.* 2015;3(1):89-117. doi:10.1007/s40487-015-0008-5.
9. Okami K. Clinical features and treatment strategy for HPV-related oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(5):827-835. doi:10.1007/s10147-016-1009-6.
10. Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: Current management, controversies, and future directions. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3269-3276. doi:10.1200/JCO.2015.61.2929.
11. Yeh DH, Tam S, Fung K, et al. Transoral robotic surgery vs. radiotherapy for management of oropharyngeal squamous cell carcinoma - A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(12):1603-1614. doi:10.1016/j.ejso.2015.09.007.
12. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia.* 2016;31(3):339-351. doi:10.1007/s00455-016-9710-1.
13. Heijnen BJ, Speyer R, Kertscher B, et al. Dysphagia, Speech, Voice, and Trismus following Radiotherapy and/or Chemotherapy in Patients with Head and Neck Carcinoma: Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2016;2016. doi:10.1155/2016/6086894.
14. Burkill GJC, Evans RM, Raman V V., Connor SEJ. Modern Radiology in the Management of Head and Neck Cancer. *Clin Oncol.* 2016;28(7):440-450. doi:10.1016/j.clon.2016.03.003.
15. Kyzas PA, Evangelou E, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to evaluate cervical node metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(10):712-720. doi:10.1093/jnci/djn125.
16. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx: Surgery, radiation therapy, or both. *Cancer.* 2002;94(11):2967-2980. doi:10.1002/cncr.10567.
17. Hoffmann M, Saleh-Ebrahimi L, Zwicker F, et al. Long term results of postoperative Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the treatment of Squamous Cell Carcinoma (SCC) located in the oropharynx or oral cavity. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):251. doi:10.1186/s13014-015-0561-y.
18. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen S a, Sharma AK, Gillespie MB, Day T a. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):331-337. doi:10.1001/jamaoto.2013.6777.
19. Hutcheson KA, Holsinger FC, Kupferman ME, Lewin JS. Functional outcomes after TORS for oropharyngeal cancer: a systematic review. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015;272(2):463-471. doi:10.1007/s00405-014-2985-7.
20. Holsinger FC, Ferris RL. Transoral endoscopic head and neck surgery and its role within the multidisciplinary treatment paradigm of oropharynx cancer: Robotics, lasers, and clinical trials. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3285-3292. doi:10.1200/JCO.2015.62.3157.
21. Weinstein GS, O'Malley BW, Rinaldo A, Silver CE, Werner JA, Ferlito A. Understanding contraindications for transoral robotic surgery (TORS) for oropharyngeal cancer. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2015;272(7):1551-1552. doi:10.1007/s00405-014-3331-9.
22. de Almeida JR, Byrd JK, Wu R et al. A Systematic review of transoral robotic surgery and radiotherapy for early oropharynx cancer: A systematic review. *Laryngoscope.* 2014;124(September):2096-2102. doi:10.1002/lary.24712.
23. de Almeida JR. Cost-effectiveness of transoral robotic surgery versus (chemo)radiotherapy for early T classification oropharyngeal carcinoma: a cost-utility analysis. *Head Neck.* 2015. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hed.23930/epdf>.

24. Howard J, Masterson L, Rc D, et al. Minimally invasive surgery versus radiotherapy / chemoradiotherapy for small-volume primary oropharyngeal carcinoma (Review). 2016;(12). doi:10.1002/14651858.CD010963.pub2.www.cochranelibrary.com.
25. Howard JD, Lu B, Chung CH. Therapeutic targets in head and neck squamous cell carcinoma: Identification, evaluation, and clinical translation. *Oral Oncol.* 2012;48(1):10-17. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.09.013.
26. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(2 SUPPL.):21-26. doi:10.1016/j.ijrobp.2003.11.041.
27. Burtress B, Golemis EA. *Molecular Determinants of Head and Neck Cancer.*; 2014.
28. Keren S, Shoude Z, Lu Z, Beibei Y. Role of EGFR as a prognostic factor for survival in head and neck cancer: A meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014;35(3):2285-2295. doi:10.1007/s13277-013-1303-0.
29. C  be-Suarez S, Zehnder-Fj  llman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63(5):601-615. doi:10.1007/s00018-005-5426-3.
30. Seiwert TY, Cohen EEW. Targeting Angiogenesis in Head and Neck Cancer. *Semin Oncol.* 2008;35(3):274-285. doi:http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.03.005.
31. Worsham MJ, Ali H, Dragovic J, Schweitzer VP. Molecular Characterization of Head and Neck Cancer: How Close to Personalized Targeted Therapy? *Mol Diagn Ther.* 2012;16(4):209-222.
32. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: Epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol.* 2007;107(2 SUPPL.):2-5. doi:10.1016/j.ygyno.2007.07.067.
33. Cutts F, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Heal Organ.* 2007;85(10):812-819. doi:10.2471/BLT.
34. O'Rorke MA, Ellison M V., Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2012;48(12):1191-1201. doi:10.1016/j.oraloncology.2012.06.019.
35. Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the First Proteasome Inhibitor Anticancer Drug: Current Status and Future Perspectives. *Curr Cancer Drug Targets.* 2012;11(3):239-253.
36. Chung CH, Aulino J, Muldowney NJ, et al. Nuclear factor-kappa B pathway and response in a phase II trial of bortezomib and docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21(4):864-870. doi:10.1093/annonc/mdp390.
37. Coppock JD, Vermeer PD, Vermeer DW, et al. mTOR inhibition as an adjuvant therapy in a metastatic model of HPV+ HNSCC. *Oncotarget.* 2016;7(17):24228-24241. doi:10.18632/oncotarget.8286.
38. Matta A, Ralhan R. Overview of current and future biologically based targeted therapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol.* 2009;1:6. doi:10.1186/1758-3284-1-6.
39. Fu S, Rivera M, Ko EC, Sikora A. Combined Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor and Cyclooxygenase-2 as a Novel Approach to Enhance Radiotherapy. *J Cell Sci.* 2011;1.
40. Friedman J, Wise S, Hu M, Gouveia C, Broek R. HSP90 Inhibitor SNX5422/2112 Targets the Dysregulated Signal and Transcription Factor Network and Malignant Phenotype of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Transl Oncol.* 2013.
41. Seiwert T, Sarantopoulos J, Kallender H, McCallum S, Keer HN, Blumenschein G. Phase II trial of single-agent foretinib (GSK1363089) in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Invest New Drugs.* 2013;31(2):417-424. doi:10.1007/s10637-012-9861-3.
42. Swiecicki PL, Malloy KM, Worden FP. Advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: Pathogenesis, treatment, and novel therapeutic approaches. *World J Clin Oncol.* 2016;7(1):15-26. doi:10.5306/wjco.v7.i1.15.